

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction)

2.134.810

(21) N° de dépôt national

(A utiliser pour les échanges d'années  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'INPI)

71.14113

## (15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 21 avril 1971, à 15 h.  
Date de la décision de délivrance ..... 13 novembre 1972.  
Publication de la délivrance ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 49 du 8-12-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) C 07 d 91/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (15).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés thiazole-carboxyliques du ditertiobutyl phénylthiopropane.

(72) Invention de : Robert Aries.

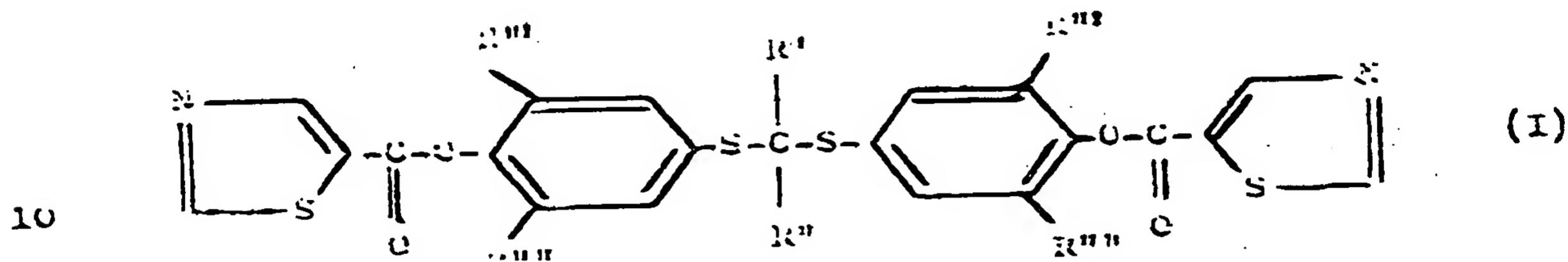
(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

71 14115

210401U

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides thiazolecarboxyliques et des bis(hydroxy-4-phénylthio)alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la 5 formule générale 1 ci-après :



Dans cette formule R<sup>1</sup> représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène ;

15 R<sup>2</sup> représente un reste méthyle ou éthyle ;

R<sup>3</sup> représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle ;

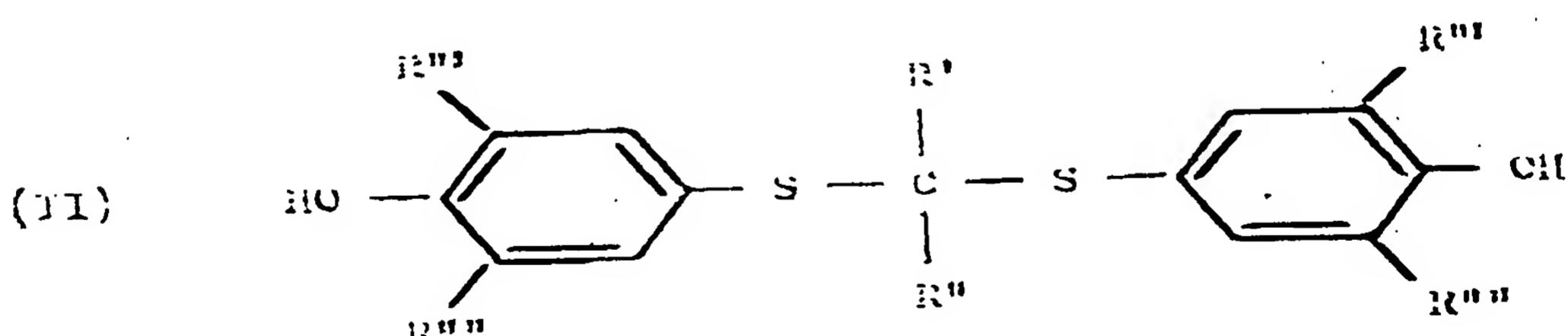
R<sup>4</sup> représente un reste alcoyle léger.

Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypcholestérolémiantes et hypolipémiantes.

20 L'invention vise aussi les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride de l'acide thiazole-5-carboxylique sur un bis(hydroxy-4-phénylthio)alcano de formule générale II suivante :

25



30

dans lesquelles R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont tels qu'ils ont été précisés précédemment.

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inert servant de solvant ou support, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, un N,N-dialcylamide ou leurs mélanges ; on opère, de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiance comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

35

On opère, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide halohyrique déplacé dans la réaction, ladite base pouvant être, par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, 5 ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en présence. On peut aussi utiliser un dérivé  $\alpha$ -métallique préalablement isolé du bis(hydroxy-4 phénylthio)alcane.

Exemple 1

10 Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  ditertiobutyl-3,5 phénylthio] $_7$ -2,2  
propane

268 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec ; on ajoute 15 peu à peu 146 grammes (1 mole) de chlorure de thiazole-5 carbonylc ; on agite pendant 30 minutes puis porte progressive-  
ment au reflux qu'on maintient pendant 30 minutes ; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite ; on lave avec 20 un peu de pentane et sèche sous vide.

Exemple 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)-2,2 propane par une quantité équimoléculaire d'un autre bis (hydroxy-4 phénylthio)alcane, conforme à la formule II, dans la 25 réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  ditertiobutyl-3,5 phénylthio] $_7$ -1,1  
propane

30 Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  ditertiobutyl-3,5 phénylthio] $_7$ -1,1  
éthane

Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  ditertiobutyl-3,5 phénylthio] $_7$ -2,2  
butane

Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  ditertiobutyl-3,5 phénylthio] $_7$ -2,2  
hexane

35 Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  ditertiobutyl-3,5 phénylthio] $_7$ -2,2  
propane

Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] $_7$ -  
2,2 propane

40 Bis[ $\text{--(thiazole-5 carboxy)-4$  isopropyl-3 tertiobutyl-5 phényl-  
thio] $_7$ -2,2 propane

71 14113

3

2134810

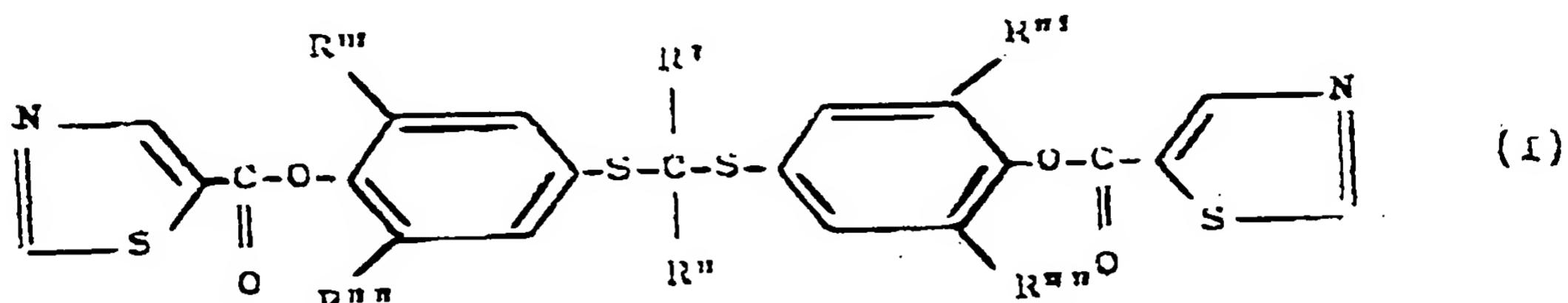
Bis[(thiazole-5 carboxy)-i isopropyl-3 tertiobutyl-5 phenyl-  
thio]\_1,1 ethane

Bis[(thiazole-5 carboxy)-i isopropyl-3 tertiobutyl-5 phenyl-  
thio]\_2,2 pentane

REVENDEICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :

5



10

dans laquelle R<sup>1</sup> représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène ;

R<sup>2</sup> représente un reste méthyle ou éthyle ;

R<sup>3</sup> représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle ;

15

R<sup>4</sup> représente un reste alcoyle léger.

2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

20 Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -1,1 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -1,1 éthane

25 Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 butane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 hexane

30 Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -2,2 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -2,2 propane

35 Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -1,1 éthane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -2,2 pentane

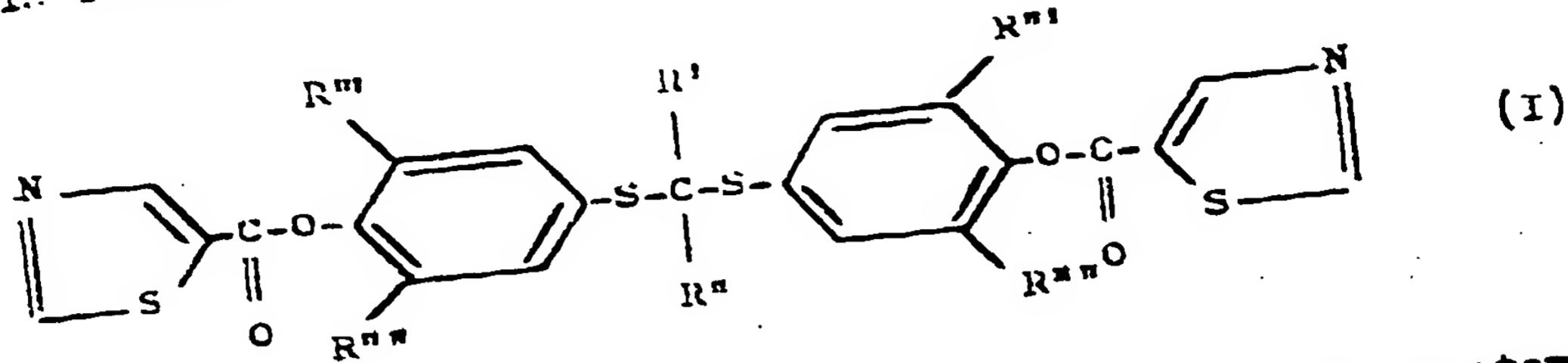
40 4°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure ou d'un anhydride dérivés de l'acide thiazole-5

2134810

71 14113

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :



10 dans laquelle R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène ;  
 R'' représente un reste méthyle ou éthyle ;  
 R''' représente un reste tertiacamyle ou tertiobutyle ;  
 R'''' représente un reste alcoyle léger.

15 2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par le Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 propane

3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

20 Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -1,1 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -1,1 éthane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 butane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio] -2,2 hexane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio] -2,2 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -2,2 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -2,2 propane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -1,1 éthane

Bis[ (thiazole-5 carboxy)-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio] -2,2 pentane

4°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogénure ou d'un anhydride dérivés de l'acide thiazole-5

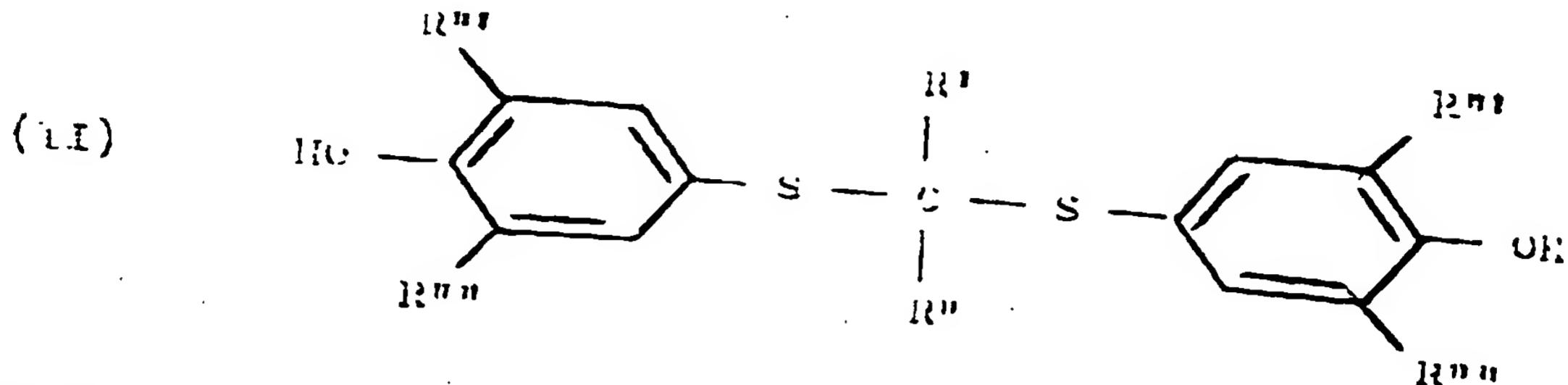
40

71 14113

5

2134810

carboxylique sur un bis(hydroxy-4 phénylthio)alcané défini par la formule générale II suivante :



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont comme il est dit dans la première revendication.

5°. Procédé conforme à la revendication 4 caractérisé par la présence dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une amine tertiaire ou d'un hétérocycle azoté tertiaire.

15 6°. Procédé conforme à la revendication 4 caractérisé par l'emploi d'un dérivé O-métallique du bis(hydroxy-4 phénylthio)alcané de formule II.